

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-304783

(43)Date of publication of application : 05.11.1999

(51)Int.Cl.

G01N 30/46  
G01N 27/62  
G01N 30/72

(21)Application number : 10-108976

(71)Applicant : HITACHI LTD  
HITACHI INSTR ENG CO LTD

(22)Date of filing : 20.04.1998

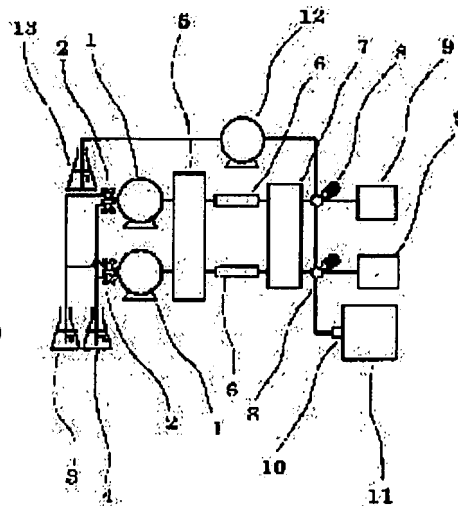
(72)Inventor : YAMADA NORIAKI  
DEGUCHI KISABURO  
ISHIZUKA TOSHIHIRO  
SEKI KIWAO  
KACHI HIRONORI  
MIURA JUNKICHI

## (54) LIQUID CHROMATOGRAPH, MASS SPECTROSCOPIC ANALYSIS APPARATUS AND LIQUID CHROMATOGRAPH MASS SPECTROSCOPIC ANALYSIS APPARATUS

## (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To simultaneously process eluates from a plurality of columns by fewer apparatuses than the columns and obtain a low-cost highly efficient apparatus, by setting an introduction means having the plurality of columns for introducing a part or the whole of the eluates from the columns to an ionization part of fewer mass spectroscopic analysis apparatuses than the columns.

**SOLUTION:** A control part controls the operation of a valve 8. The control part receiving a signal of a detector 6 via a signal line confirms a peak for each of a plurality of passages of a detector 7. When the peak is not confirmed, a predetermined flow passage of a six-way valve 8 is set. Only a carrier liquid 13 is supplied to an ionization part 10 at this time and a mass spectroscopic apparatus 11 does not observe a signal. When the peak of any of the flow passages of the detector 7 is observed, the control part switches the flow passage of the six-way valve 8 in the vicinity of a peak top and fills an eluate in a loop. A set time later, the six-way valve 8 is returned to the predetermined passage. The eluent filled in the loop is supplied to the ionization part 10 and molecular information on eluted components is obtained by the apparatus 11.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 15.12.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3410017

[Date of registration] 20.03.2003

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 ( J P )

(12) 公開特許公報 ( A )

(11) 特許出願公開番号

特開平11-304783

(43) 公開日 平成11年(1999)11月5日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>

G01N 30/46

27/62

30/72

識別記号

F I

G01N 30/46

27/62

30/72

E

X

C

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平10-108976

(22) 出願日 平成10年(1998)4月20日

(71) 出願人 000005108

株式会社日立製作所

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

(71) 出願人 000233240

日立計測エンジニアリング株式会社

312 茨城県ひたちなか市堀口字長久保832

番地2

(72) 発明者 山田 宜昭

茨城県ひたちなか市大字市毛882番地 株

式会社日立製作所計測器事業部内

(74) 代理人 弁理士 小川 勝男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 液体クロマトグラフ、質量分析装置及び液体クロマトグラフ質量分析装置

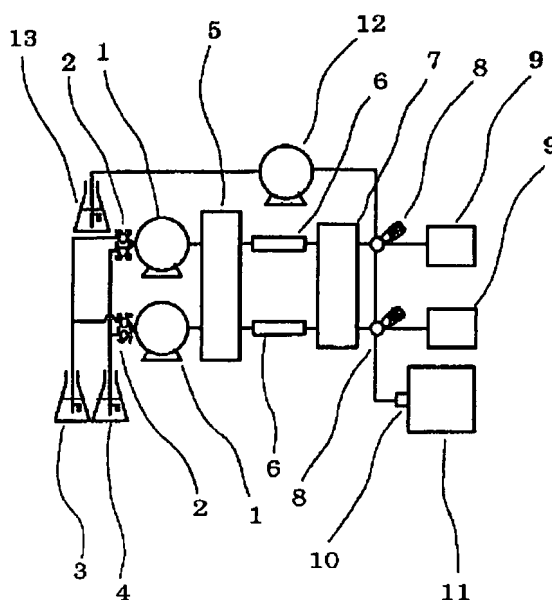
(57) 【要約】

【課題】 本発明の課題は複数のカラムよりなる液体クロマトグラフの溶出液をそれより少ない数の質量分析装置で処理することにより、低コストで高効率の液体クロマトグラフ質量分析装置に供給することにある。

【解決手段】 上記課題を解決するために、複数のカラムからの溶出液の一部を一つの質量分析装置に導入する機構を設けた。

【効果】 本発明により低コストで高効率の液体クロマトグラフ質量分析装置が得られる。また、目的物質のマスクロマトグラムをトリガーとする分取を行うことにより分取画分の削減も可能となる。

図 1



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】ポンプ、試料注入装置、カラム、質量分析装置等よりなる液体クロマトグラフ質量分析装置において、複数のカラムを有し、複数のカラムからの溶出液の一部または全部をカラムより少ない数の前記質量分析装置のイオン化部に導入する手段を有することを特徴とする液体クロマトグラフ質量分析装置。

【請求項2】請求項1において、質量分析装置の分析によって得られた信号を前記複数のカラムのそれぞれの溶出液による複数の信号として分離する機能を有することを特徴とする液体クロマトグラフ質量分析装置。

【請求項3】請求項1において、質量分析とは異なる分析を行う検出器を有し、質量分析で得られたクロマトグラム或いはそのクロマトグラムから得られる結果と、前記検出器で得られたクロマトグラム或いはそのクロマトグラムから得られる結果を同時に表示する手段を有することを特徴とする液体クロマトグラフ質量分析装置。

【請求項4】液体試料導入装置、イオン分析装置等よりなる質量分析装置において、複数の流路からの試料を間欠的に導入する手段を有することを特徴とする質量分析装置。

【請求項5】請求項4において、分析によって得られた信号から複数の信号に分離する機能を有することを特徴とする質量分析装置。

【請求項6】請求項5において、分離された信号をそれぞれアナログ信号値に変換して出力することを特徴とする質量分析装置。

【請求項7】請求項4において、質量分析計と異なる検出器を有し、質量分析計で得られたクロマトグラムあるいはそのクロマトグラムから得られる結果と、質量分析計と異なる検出器で得られたクロマトグラムあるいはそのクロマトグラムから得られる結果を同時に表示することを特徴とする質量分析装置。

【請求項8】ポンプ、試料注入装置、カラム等よりなる液体クロマトグラフにおいて、カラムからの溶出液を一時的に貯える手段と、貯えた溶出液を別の流路に供給する手段を有することを特徴とする液体クロマトグラフ。

【請求項9】ポンプ、試料注入装置、カラム、フラクションコレクタ、質量分析装置等よりなる液体クロマトグラフ質量分析装置において、分析試料とその試料より得られた画分およびその画分のマススペクトルなどの質量分析計情報を同時に示す手段を有することを特徴とする液体クロマトグラフ質量分析装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は複数のカラムよりなる液体クロマトグラフの溶出液をそれより少ない数の質量分析装置で処理する液体クロマトグラフ質量分析装置に関する。

## 【0002】

【従来の技術】従来の液体クロマトグラフ質量分析装置においては、一つのカラムからの溶出液の一部を一つの質量分析装置に導入していた。また、複数のカラムからの溶出液を一つの質量分析装置で分析する場合には、それぞれのカラムからの溶出液を一旦溶出時間単位で分取し、その後全ての画分を個別に質量分析装置に導入して分析を行っていた。あるいは、複数のカラムからの溶出液を一つの質量分析装置で分析する場合には、それぞれのカラムからの溶出液毎にイオン化部を設け、一つの質量分析装置に導入して分析を行っていた。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】一つのカラムからの溶出液の一部または全部を質量分析装置に導入する従来技術では、多くの試料の分析を行う際には複数の液体クロマトグラフおよび複数の質量分析装置が必要となり、多くのコストが必要になる、あるいは多くの設置スペースを必要とするとの問題点があった。

【0004】またカラムからの溶出液を一旦溶出時間単位で分取し、その後全ての画分を個別に質量分析装置に導入して分析する従来技術では、クロマトグラフ分析後に質量分析のために別の時間が必要となり効率が落ちる、あるいは全ての溶出液を一旦分画することが必要となるため多くの容器を扱えるフラクションコレクタが必要となるとの問題点があった。

【0005】複数のイオン化部を設ける上記従来技術では、得られた信号がどのカラムからの溶出物による信号かを識別することができず、複数のカラムから同時に成分が溶出した場合にはデータを得ることができないとの問題点があった。

【0006】本発明の目的は、複数のカラムからの溶出液をそれより少ない数の質量分析装置で同時処理することにより、低コストで高効率の液体クロマトグラフ質量分析装置を提供すること、また当該液体クロマトグラフ質量分析装置を実現するための液体クロマトグラフ及び質量分析装置を提供することにある。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】上記目的においての本発明の特徴は、ポンプ、試料注入装置、カラム、質量分析装置等よりなる液体クロマトグラフ質量分析装置において、複数のカラムを有し、複数のカラムからの溶出液の一部または全部をカラムより少ない数の前記質量分析装置のイオン化部に導入する手段を有することである。

【0008】また、液体試料導入装置、イオン分析装置等よりなる質量分析装置において、複数の流路からの試料を間欠的に導入する手段を有することである。

【0009】また更には、ポンプ、試料注入装置、カラム等よりなる液体クロマトグラフにおいて、カラムからの溶出液を一時的に貯える手段と、貯えた溶出液を別の流路に供給する手段を有することである。

## 【0010】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態を実施例を用いて説明する。

【0011】図1は本発明の一実施例の構成を示したものである。二つのポンプ1はプロポーショニングバルブ2を切り替えることにより溶離液3と溶離液4をその組成比を変化させながら液体を加圧して定流量で送液を行う。試料注入装置5は複数の試料注入ポートおよび試料注入用高圧流路切り替えバルブを有し、それぞれ異なる試料を複数の流路に注入する。注入された試料はカラム6により単一成分に分離され、カラム充填剤との相互作用の小さい順に溶出される。溶出液中の各成分は、紫外光を光源し複数の検出流路を備える検出器7でピークとして検出される。それぞれの溶出液流路は六方バルブ8を介してフラクションコレクタ9と接続されており、各成分は成分毎に異なる試験管等の容器に収集される。六方バルブ8はイオン化部10を介して質量分析装置11とも接続されており、移送液13がポンプ12により供給されている。

【0012】図2は六方バルブ近傍を詳細に示したものである。バルブ8の動作は制御線18により制御部14により制御されている。また制御部14では信号線15により検出器6の信号を受け取っており、検出器の複数の流路のそれぞれについての確認を行っている。検出器7でピークが観測されないときは、六方バルブの流路は実線で示された流路となっている。この状態では、イオン化部10には移送液13のみが供給されており、質量分析装置11では信号は観測されない。検出器7のいずれかの流路でピークが観測されると、制御部14はピークトップ付近で六方バルブを点線流路に切り替え、溶出液をループに満たす。定められた時間後、六方バルブは実線流路に戻される。この時イオン化部10にはループに満たされていた溶出液が供給されるため、質量分析装置11で得られる質量スペクトルにより溶出成分の分子質量情報あるいは分子構造情報が収集可能である。

【0013】ここで、質量分析装置11で得られる質量スペクトルが複数のカラムの溶出液のいずれからのものかを判別する方法を説明する。説明上、図1の上のカラムの溶出液流路をCH1、下のカラムの溶出液流路をCH2とする。図7は質量分析装置11で得られる全イオンクロマトグラムをバルブ8が実線流路に戻されてからの時間を軸に示したものである。CH1およびCH2の流路に接続されたバルブとイオン化部10の間の配管容積は異なる。従って、CH1のピークによりバルブを切り替えた場合には23に示すクロマトグラムが得られ、CH2のピークによりバルブを切り替えた場合には24に示すクロマトグラムが得られる。このバルブ切り替えからの遅れ時間により、いずれかの流路からの信号によりバルブ切り替えが行われた場合あるいは両方の流路からの信号によりバルブ切り替えが行われた場合に関わらず、得られたピークがどちらの流路の成分であるかが判

別可能である。このため一つの質量分析装置により複数の流路の溶出成分の質量情報あるいは構造情報を得ることが可能となる。

【0014】本実施例においては、一台の質量分析装置で複数の液体クロマトグラフからの溶出物の溶出成分の質量情報あるいは構造情報を得ることが可能となるため、コストの低減および設置スペースの低減が可能である。また、液体クロマトグラフでの分析終了時には全てのピークの質量分析装置による測定が完了しており、分析時間の短縮が図れるとの効果もある。

【0015】図3は本発明の別の一実施例の構成を示したものである。二つのポンプ1は、プロポーショニングバルブ2を切り替えることにより溶離液3と溶離液4をその組成比を変化させながら液体を加圧して定流量で送液を行う。試料注入装置5は、複数の試料注入ポートおよび試料注入用高圧流路切り替えバルブを有し、それぞれ異なる試料を複数の流路に注入する。注入された試料はカラム6により単一成分に分離され、カラム充填剤との相互作用の小さい順に溶出される。溶出液中の各成分は、紫外光を光源とし複数の検出流路を備える検出器7でピークとして検出される。それぞれの溶出液流路はスプリッタ17を介してフラクションコレクタ9と接続されており、各成分は成分毎に異なる試験管等の容器に収集される。スプリッタ17は溶出液の1/10~1/100の一定量を四方バルブ18側へ流出させる。四方バルブ18には二つのスプリッタ17からの流路が接続されており、イオン化部10を介して質量分析装置11に接続する流路と、ドレイン19への流路とに切り分けられる。

【0016】図4は四方バルブ近傍を詳細に示したものである。以下説明上、図3の上のカラムの溶出液流路をCH1、下のカラムの溶出液流路をCH2とする。CH1、CH2からスプリッタ17で分けられた溶出液は四方バルブ18に導かれる。ここで、四方バルブが実線側流路の場合は、CH1の溶出液がドレイン19に導かれる。この時、CH2の溶出液がイオン化部10を介して質量分析装置11に導かれ、質量分析装置11によりCH2溶出成分の質量情報あるいは構造情報を得られる。四方バルブが点線側流路の場合は、CH1の溶出液が逆にイオン化部10を介して質量分析装置11に導かれ、質量分析装置11によりCH1溶出成分の質量情報あるいは構造情報を得られる。四方バルブ18を一定時間間隔で実線流路、点線流路と動作させることにより、一台の質量分析装置11で複数流路からの溶出液の質量情報あるいは構造情報を得られる。

【0017】本実施例の質量分析装置11で得られる全イオンクロマトグラフの例を図5に示す。本実施例では3秒周期で四方バルブの切り替えを行っている。得られるクロマトグラムではCH1、CH2の信号が交互に観測される。CH1の溶出液が導入されているときの信号

とCH2の溶出液が導入されているときの信号とをそれぞれ別個に処理することにより、図6に示されるように一台の質量分析装置で複数の液体クロマトグラフ溶出液の全イオンクロマトグラフを得ることが可能である。本実施例では、四方バルブ18を実線側、点線側それぞれに切り替え後1秒後の信号を収集している。また、このクロマトグラフのピークにおけるマススペクトルを収集することにより、一台の質量分析装置で複数の液体クロマトグラフ溶出ピークの質量情報あるいは構造情報を得ることが可能である。ここでは全イオンの合計強度によりクロマトグラムを得ているが、CH1、CH2のそれぞれについて分離目的物質の分子量が既知の場合は、目的の分子量の信号のみで作成するマスキングクロマトグラムを得ることも可能である。

【0018】図4に示される本実施例では、質量分析装置11にデジタル／アナログ変換装置が取り付けられており、得られたCH1、CH2の全イオンクロマトグラムあるいはマスキングクロマトグラムをそれぞれ別個のアナログ出力として得ることができる。このアナログ出力信号を利用することにより、一台の質量分析装置で複数の液体クロマトグラフからの溶出成分の質量情報あるいは構造情報を得られると共に、全イオンクロマト信号あるいはマスキングクロマト信号を用いた分取も可能となる。したがって、UV領域に吸収のない成分の分取も可能となる。

【0019】図8に本発明の一実施例の制御部の構成を示す。制御部14は演算装置24、表示装置25、入力装置26、記憶装置27、入出力装置28で構成されており、入出力装置28を介してポンプ、試料注入装置、バルブ、検出器、フラクションコレクタ、質量分析装置の制御を行い、また、入出力装置28を介して検出器、質量分析装置からの信号データ受け取り、フラクションコレクタの動作情報受け取りを行っている。

【0020】図9に本実施例の制御部の画面例を示す。Sample IDを入力すると、その試料の目的分子量(Target MW)、その試料に関するラック情報が一画面に表示される。すなわちその試料が置かれた試料ラックのID(ここでは980325)およびその試料ラックから得られた全てのフラクションラック(ここでは980325-01から980325-06)が表示される。試料ラック上でのその試料の位置は色を変えて表示されており(ここでは2B)、その試料から得られたフラクションも同様に色を変えて表示されている(ここでは980325-02の2Dから3A)。このとき、各フラクションは全て質量分析装置により含まれる成分の分子量が測定されており、目的分子量と合致する(ここでは±3以内を合致とみなしている。)フラクション(ここでは2Fから2H)はさらに色を変えて表示している。また、UV検出器で得られたクロマトグラムは各ピークの分画されている位置とともに表示されている。このクロマト

グラムにおいて、目的成分溶出面積の(2F/2Hのピーク)全体のピーク溶出面積に対する割合が収率(Yield)であり、Yield(UV)として表示されている。同様の収率は質量分析装置で得られるトータルマスキングクロマトグラムからも算出可能で、ここではYield(MS)として表示されている。また、測定で得られた分子量もMWとして表示されている。ここで、Yield(UV)、Yield(MS)、MWの値から判定を行っている。本実施例では、収率率(Yield)が85%以上、目的物質の分子量±3としており、判定はYesとなる。

【0021】ここで、得られたフラクション(画分)のマススペクトルを確認したい場合は、目的のフラクション(ここでは2G)をダブルクリックで選択する。図10は得られたマススペクトルを確認する画面の例である。マススペクトルが画面上にポップアップし、測定結果を確認することが可能である。

【0022】図11は本実施例のシステムでマスキングクロマトグラムを用いてUV吸収のない試料を分析した場合の例である。目的物質は溶出してくるものの、吸収がないためUVのクロマトグラムには現れない。しかし、目的イオン(ここでは280.9±3)のマスキングクロマトグラフの信号をトリガーとして分取を行っているため、目的物質を3Dから3Fに獲得可能である。さらにUVで吸収があるピークでもマスキングクロマトグラムに現れないピーク、すなわち目的以外のピークはフラクションされないため、フラクションラックの節約も可能となっている。ここではUVによる収率は定条件以下であるが、MSの収率が既定値以上であるため、判定はYesとしている。

【0023】本実施例においては、一台の質量分析装置で確実に複数の液体クロマトグラフからの溶出物の溶出成分の質量情報あるいは構造情報を得ることが可能となるため、コストの低減および設置スペースの低減が可能である。また、液体クロマトグラフでの分析終了時には全てのピークの質量分析装置による測定が完了しており、分析時間の短縮が図れるとの効果もある。さらに全イオンクロマト信号を分取のトリガーとして用いることが可能となり、紫外域に吸収を持たない成分の分取が可能となるとの効果がある。さらに、マスキングクロマト信号を分取のトリガーとして用いることも可能となり、目的物質が既知の場合は目的物質のみの選択分取が可能となり、フラクションコレクタの分取チューブの数を節約できるとの効果もある。

【0024】

【発明の効果】本発明により、一台の質量分析装置で複数の液体クロマトグラフからの溶出物の溶出成分の質量情報あるいは構造情報を得ることが可能となるため、コストの低減および設置スペースの低減が可能である。また、液体クロマトグラフでの分析終了時には全てのピークの質量分析装置による測定が完了しており、分析時間の短縮が図れるとの効果もある。さらに全イオンクロマ

ト信号を分取のトリガーとして用いることが可能となり、紫外域に吸収を持たない成分の分取が可能となるとの効果があがる。さらに、マスクロマト信号を分取のトリガーとして用いることも可能となり、目的物質が既知の場合は目的物質のみの選択分取が可能となり、フラクションコレクタの分取チューブの数を節約できるとの効果もある。

【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明の一実施例の構成図。

【図 2】本発明の一実施例の六方バルブ近傍詳細図。

【図 3】本発明の別の一実施例の構成図。

【図 4】本発明の別の一実施例の四方バルブ近傍詳細図。

【図 5】本発明の別の一実施例で得られるクロマトグラムの例。

【図 6】本発明の別の一実施例で得られるクロマトグラムの例。

【図 7】本発明の一実施例で得られるクロマトグラムの例。

【図 8】本発明の一実施例の制御部構成図。

【図 9】本発明の制御部画面例。

【図 10】本発明の制御部画面例。

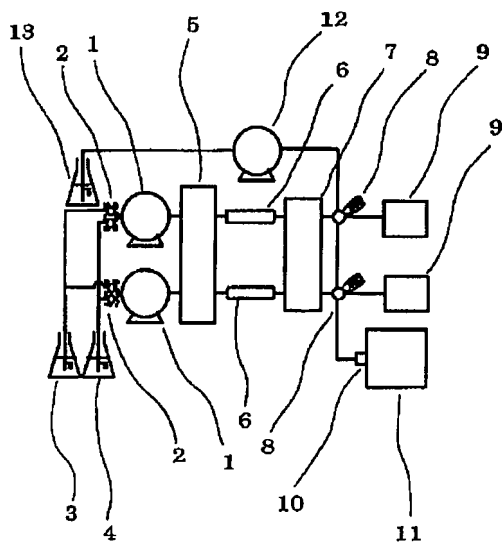
【図 11】本発明の制御部画面例。

【符号の説明】

1…ポンプ、2…プロポーショニングバルブ、3、4…溶離液、5…試料注入装置、6…カラム、7…検出器、8…六方バルブ、9…フラクションコレクタ、10…イオン化部、11…質量分析装置、12…ポンプ、13…移送液、14…制御部、15…信号線、16…制御線、17…スプリッタ、18…四方バルブ、19…ドレン、20…デジタル／アナログ変換装置、21…CH1クロマトグラム信号線、22…CH2クロマトグラム信号線、24…演算装置、25…表示装置、26…入力装置、27…記憶装置、28…入出力装置。

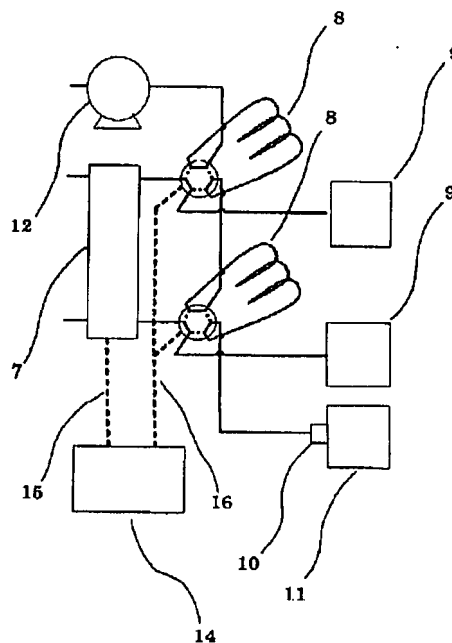
【図 1】

図 1



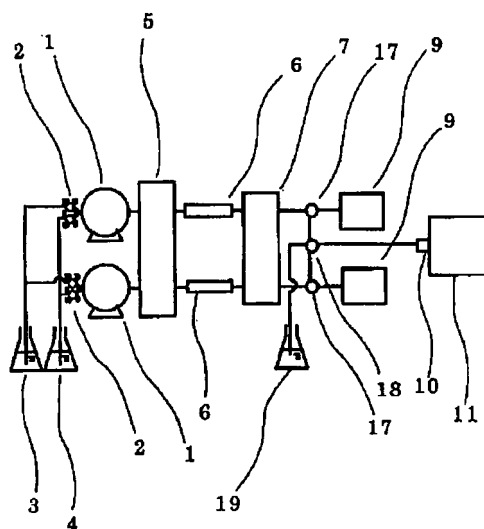
【図 2】

図 2



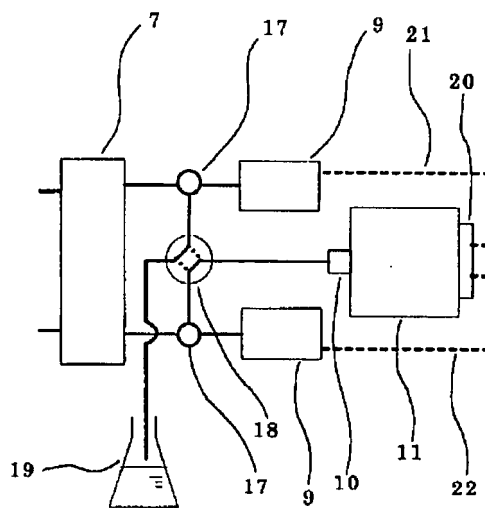
【図 3】

図 3



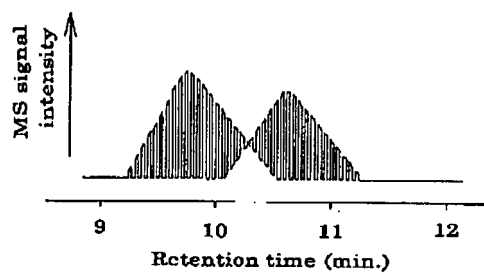
【図 4】

図 4



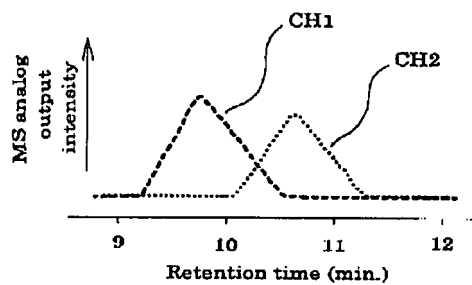
【図 5】

図 5



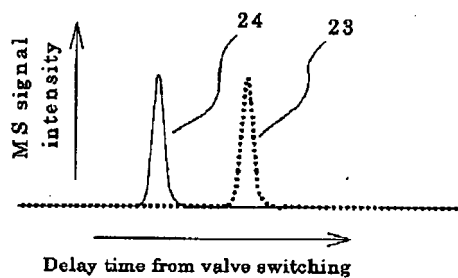
【図 6】

図 6

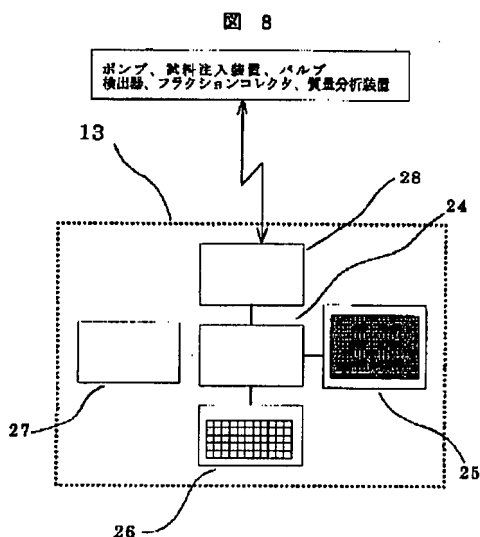


【図 7】

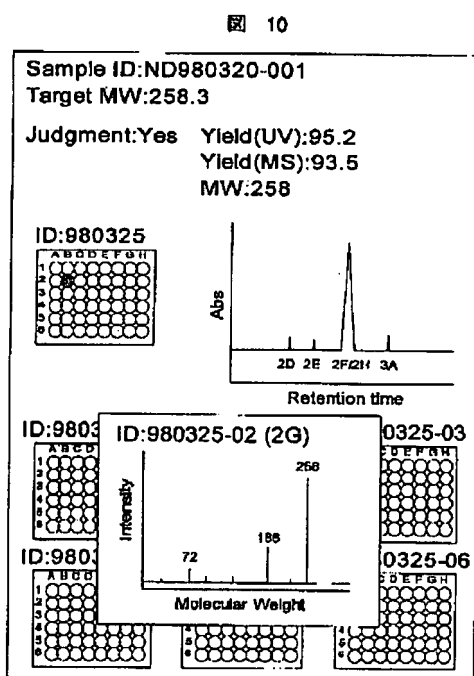
図 7



【図 8】

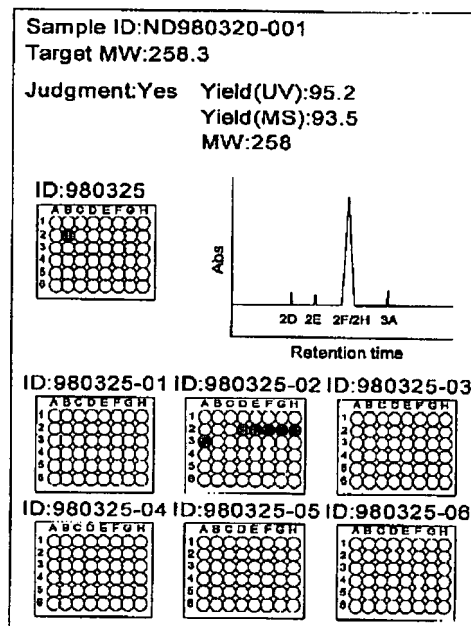


【図 10】



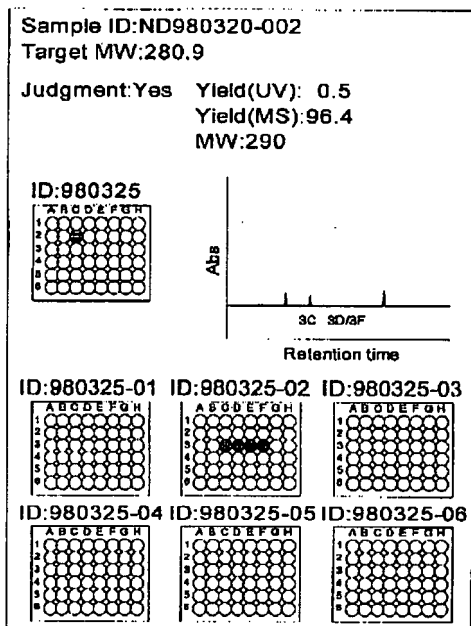
【図 9】

図 9



【図 11】

図 11





フロントページの続き

(72)発明者 出口 喜三郎  
茨城県ひたちなか市堀口字長久保832番地  
2 日立計測エンジニアリング株式会社内  
(72)発明者 石塚 利博  
茨城県ひたちなか市大字市毛882番地 株  
式会社日立製作所計測器事業部内

(72)発明者 関 貴和夫  
茨城県ひたちなか市大字市毛882番地 株  
式会社日立製作所計測器事業部内  
(72)発明者 加地 弘典  
茨城県ひたちなか市大字市毛882番地 株  
式会社日立製作所計測器事業部内  
(72)発明者 三浦 順吉  
茨城県ひたちなか市大字市毛882番地 株  
式会社日立製作所計測器事業部内